ブラディキニンの尿及び血液, 腎組織の線維素 溶解酵素系に及ぼす影響について とくに血尿との関係

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 大越正秋教授)
東京電力病院
(院長: 武藤藤太郎博士)

河 野 南 雄

THE INFLUENCE OF BRADYKININ ON THE FIBRINOLYTIC ENZYME SYSTEMS IN THE URINE, BLOOD AND KIDNEY TISSUES (Particularly, correlation with Renal Bleeding)

Namio Kono

Urological Department, School of Medicine, Keiō University

(Director: Prof. Masaaki Ōkoshi)

Tōkyō Denryoku Hospital

(President: Tōtarō Mutō)

The author has been discussing the relation between the fibrinolytic enzyme system and the capillary permeability promoting action in serum (CPP action) in the case of so-called idiopathic renal bleeding, and reporting the correlation between the fibrinolytic enzyme system and CPP action and the experimental renal bleeding in Reilly's phenomenon, serotonin administration and stimulation of nervus ischiadicus.

In this report, 250 μ g of bradykinin, a representative kinin of vasoactive peptide, were administered to the matured rabbit, and the changes of urine and fibrinolytic enzyme system (in kidney tissue, blood and urine) were observed and the following results were obtained.

1) After 10—15 seconds of intravenous injection of bradykinin, anaphylaxis shock-like symptom was induced, and after 2—2.5 minutes, the symptom disappeared.

The excretion of urine stopped as soon as the shock-like symptom was induced, but it was re-excreted after 4—4.5 minutes. There was no change in protein, pH and sugar in the urine.

2) The fibrinolytic activity of urine increased gradually until 25 minutes after the administration and rapidly thenceforward, and simultaneously renal bleeding was increased.

The inhibitory action of urine for the urokinase (UK) and plasmin (PL) was temporarily decreased after the injection, but increased after 25 minutes.

3. The inhibitor (Inh) for UK and PL presented in the normal blood plasma of rabbit.

Administration of a large dose of bradykinin effected on the inhibitory system of UK in blood in relatively early stage and it activated fibrinolytic enzyme system in blood after 20—30 minutes of the administration.

Blood fibrinogen changed on the UK-Inh system in parallel with but slightly behind in the fibrinolytic activating system, and the renal bleeding paralleled with the fibrinolytic activating system in the blood.

4. The activator (Act) presented richly in the renal medulla of normal rabbit, and it was able to be extracted with physiological saline.

The proactivator (Proact) could also be extracted by the physiological saline, and it presented more richly in the order of renal cortex and renal medulla, and it did not present in renal pelvic membrane.

A large amount of bradykinin activated a large amount of the Proact in the renal cortex in early stage, and the Act was not extracted by physiological saline. Since then, Proact in the renal cortex was gradually activated and consumed.

The Act in the renal medulla was reduced and then the Proact was gradually activated to maintain the activity in the renal medulla constantly.

The Act in the renal pelvic membrane was activated slightly in early stage, but the Act was different from that in the renal cortex and renal medulla in nature and inactivated relatively in early stage, but Proact was in slightly increased stage thenceforth.

5. From these results, it may be concluded that a large amount of bradykinin activates fibrinolytic enzymes as the secondary reaction after several steps of reactions, and induces renal bleeding.

The induction of the renal bleeding is supposed to be caused in the renal medulla.

はじめに

キニンとは、血漿や体液中のグロブリン分画中に存在する不活性前駆物質から、蛋白分解酵素の作用により遊離される薬理学的活性ペプチドの総称である。

キニンを遊離させる酵素 (Kinin releasing enzyme) は、カリクレイン、プラスミン、トリプシンなどが、その代表的なものとしてあげられている。しかし、これらの遊離機転に関する相互関係はもちろん、酵素システムのバランスの問題、生体内における生理学的、病理学的意義の特異性の解明は、今日必ずしも明らかでない。

著者は、いわゆる特発性腎出血と線維素溶解酵素系 (線溶系と略) や血清毛細血管透過性亢進作用 (CPP作用と略) との関聯について報告してより¹⁾、低濃度クロトン油使用によるレーリー現象 (腎静脈周囲神経叢に対する irritation, 頸静脈囊法)²⁾、アナフィラキシーショック³⁾、シヨック毒の一つと考えられるセロトニンを使用した場合⁴⁾、といった一連の実験における腎出血と線溶系、CPP作用について報告してきた。

また、さきに少量のブラディキニンの線溶系に及ぼす影響と、実験的尿路感染成立に関する動物実験を報告した⁵⁾。すなわち、ブラディキニンの10 γ を Freund の incomplete adjuvant とともに投与すると、投与翌日に血漿オイグロブリン分屑プラスミン値が、促進される傾向を得たが、3 γ 投与の場合には線溶系に、何等の変化をも認めなかつたことから、或量以上のブラディキニンが生体内に生じた (若しくは体外より投与された) 場合には、プラスミノゲン (PLg と略) が増すか、阻止物質 (Inh. と略) が減少すると考えた。

今回、比較的大量のブラディキニンを投与した場合の、尿の変化及び腎組織、血液、尿の線溶系に対する作用を、とくに血尿との関係においてみたので報告する。

測定方法

I. 尿の性状

Combistix (AMES Comp.) を用いて、尿蛋白、pH、尿糖について検索した。また、血尿については、尿の一定量を取り、3000rpmにて5分間遠心後、沈渣をとり、光学顕微鏡下 (400倍) に赤血球を算定した。

II. 血中線溶系ならびに線維素原測定法

1. 線維素原測定法

Gramm の重量法によつた。

2. 標準フィブリン平板法

フィブリノーゲンは Armour Lab. のCohn Fraction I (以下同一製品による) を生食水にて0.1%に調整して、8ml をペトリ・シヤーレに入れ、トロンビン (持田製薬KK, 以下同一製品による) を同じく生食水にて10単位/mlに調整して、4mlを加えて、フィブリン平板を作つた。

3. ウロキナーゼ (UK と略) 抑制作用

標準フィブリン平板上に、20単位/ml の UK (ミドリ十字) 0.03ml を落し、その上に血漿 0.03ml を重畳した。

4. ヒトプラスミン (PL と略) 抑制作用

PL (ミドリ十字)、1.5カゼイン単位/ml を上記と同様0.03ml 標準フィブリン平板上に落し、その上に血漿を0.03ml 重畳した。

5. ラトノフ法

6. オイグロブリン分屑プラスミン値 (Lewis 変法)

III. 尿中線溶系

1. 尿の線溶能

生の尿をそのまゝ標準フィブリン平板上においた。

2. UK 抑制作用

前記した血液の場合と同様の方法によつた。

3. PL 抑制作用

前記した血液の場合と同様の方法によつた。

IV. 腎組織の線溶系

腎摘後、直ちに採取した組織切片か、 -20°C , deep freezer に冷凍保存した組織について検索した。

A. フィブリン平板による方法

組織片を $1.5 \times 1.5 \times 1.5\text{mm}^3$ にしてそのままフィブリン平板上においた。

1. 標準フィブリン平板
2. UK 抑制作用

20単位/ml に調整した UK を標準フィブリン平板作製時に5滴たらしたものを用いた。ところが、10時間後には、平板全体が完全溶解を示し、測定不能であつたので、その後は上記 UK 溶液を1滴ずつたらしたものを用いた。

3. PL 抑制作用

A群には1.5カゼイン単位/mlのPLを5滴たらして調整した。フィブリン平板を、B群には1滴たらして調整したフィブリン平板を用いた。

B. フィブリン塊溶解時間による方法

2) 準備

1. 0.2%フィブリノーゲン液 (生食水)
2. 20単位/ml トロンビン液 (生食水)
3. 0.9%食塩加硼酸緩衝液 (pH7.45)
4. 組織抽出液

組織に10倍容量の生食水を加えて Potter 型の glass-homogenizer でホモジネートを作り、1000rpm にて15分間遠心後、上清を得て実験に用いた。

なおこれらの操作は、可及的に 0°C の低温室内で実施した。

b. 方法

図 1

1. フィブリン塊溶解作用

図1に示すように、A試験管内には、硼酸緩衝液 0.5 ml, フィブリノーゲン液 0.5 ml, 組織抽出液 0.1 ml を入れた。

B試験管には硼酸緩衝液 0.6 ml, トロンビン液 0.1 ml を入れた。

次いで、A, B を混和して、凝固させた後、 37°C の恒温槽中で、凝固したフィブリン塊が完全に溶解する迄に要した時間を測定した。

対照には、組織抽出液を加えないもの (この際はAの硼酸緩衝液を 0.6 ml とする) および健康腎組織を使用した。

2. 上顎洞粘膜加フィブリン塊溶解作用

1の方法でB試験管の硼酸緩衝液は 0.5 ml とし、上顎洞粘膜抽出液 0.5 ml に20単位/ml トロンビン溶液 0.1 ml を加えたものを用い、他は1と同じ操作による。

3. UK 加フィブリン塊溶解作用

2の方法に準じ、上顎洞粘膜抽出液の代りに、生食水で10単位/ml に調整した UK 液 0.5 ml を加えたものを用いた。

実験方法

1. 実験動物

体重約 3 kg の成熟雌性家兎を用いた。

2. 手技

A群: No. 1, 2, 3 は前もつて左腎を摘出したものを用い、No. 4, 5 は両腎健在のものを使用した。

対照として、心より採血後、0.5%塩酸プロカインによる局麻下に一侧尿管を露出して採尿する。

その後、プラデイキニンを滅菌蒸留水にて 250 γ /ml に調整したものを 1 ml 耳静脈より注入し、その後経時的に採尿並びに心より採血する。

その後、腎を摘出した。

B群: (No. 6—10)

心より前採血後、局麻下に側腹切開により両腎を露出する。

その後、1側腎動脈よりプラデイキニン 250 γ を注入し、1分30秒後に両側腎莖部を止血鉗子で挟み、血流を遮断後、両腎を摘出した。

実験成績

I. 一般的観察

体重約 3 kg の成熟家兎に、プラデイキニン 250 γ を静注すると、10~15秒後に、号泣、流涙、全身痙攣、後弓反張、口唇の浮腫などを起し、呼吸は促進して、排尿は

図 2 尿量の変化

図 3 血尿の変化

停止する。2分～2分30秒後には、以上の諸現象は平静に戻るが、排尿は4分～4分30秒後(1例だけは17分後)に始めて再開する。

Ⅱ. 尿の一般性状

1. 尿量 (図2)

ブラディキニン静注により、上記せる如く4分～4分30秒迄排尿は停止し、その後一時、尿量は増加するが、ブラディキニン静注前に比して、分時尿量は減少する。

2. 尿の蛋白, pH, 糖

尿中蛋白は $- \sim \pm \sim +$ の程度で不定。pHは7～8～9の中性もしくは弱アルカリ性。尿糖は陰性で、ブラディキニンの大量投与によつても、これらに変化はなかつた。

No. 1 (偏腎家兎) では、それまで陰性であつた尿糖が、右腎露出術中より陽性となり、右腎露出後には卅となり、ブラディキニン静注30分迄は卅で、その後卅となつた。

3. 血尿 (図3)

対照尿を採取中、一時血尿は軽度に増強するが、ブラ

ディキニン静注により、排尿停止後、排尿再開時には、ブラディキニン静注前よりも多少減少していた。その後、時間の経過とともに徐々に減少し、25～30分で最も少くなる。しかしその後血尿は著るしく増強した。

Ⅲ. 血液の線溶系

1. 血中フィブリノーゲン (表1)

A群：一般にブラディキニン静注10～15分後に著明に減少し、30分後には多少恢復する。No. 4は操作上の誤りがあつたかとも思われるが、30分後に最低値を示した。

B群：ブラディキニンを一側腎動脈に注入して1分後には一般に多少減少する。しかし10分後、24分後においても、その減少度は少なかつた。

2. 標準フィブリン平板法 (表2)

前採血時の血液はもちろんブラディキニン静注後の血液でも溶解はみられなかつた。

3. UK 抑制作用 (表3)

20u/ml UK0.03ml に血漿の代りに、生食水を0.03ml

表 1 血中フィブリノーゲン (mg/dl)

採血時間 (分)		前 (対照)	1	4	7	10	15	20	24	30	47
No.											
A 群	1	611				51				280	
	2	278		222			71			200	
	3	427				153				215	
	4	262			178					22	
	5	300						156			156
B 群	6	356	267			358					
	7	338	373			311					
	8	556	456						356		
	9	322	(287)								
	10	430	(407)								

註：() 内は Br. 注入側腎静脈血

表 2 血漿のフィブリン平板値 (mm²)

No.	採血時間 (分)	前 (対照)									
			1	4	7	10	15	20	24	30	47
A 群	1	0				0				0	
	2	0		0			0			0	
	3	0				0				0	
	4	0			0					0	
	5	0						0		0	
B 群	6	0	0			0					
	7	0	0			0					
	8	0	0						0		
	9	0	(0)								
	10	0	(0)								

註： () 内は Br 注入側腎静脈血

表 3 血漿の UK 抑制能 (mm²)
(標準フィブリン平板にて UK0.03ml に血漿0.03ml を重畳)

UK		65									
No.	採血時間 (分)	前 (対照)									
			1	4	7	10	15	20	24	30	47
A 群	1	20				81				71	
	2	28		8			67			64	
	3	22				60				50	
	4	14			37					83	
	5	54						36			
B 群	6	7	94			37					9
	7	27	16			108					
	8	15	14						36		
	9	57	(235)								
	10	23	(78)								

註： () 内は Br 注入側腎静脈血

重畳した場合は65mm²の溶解を示す。

正常家兎の血漿を加えると65mm²が26.7mm²となる。これは正常家兎の血漿中には UK に対する Inh が存在するためである。A 群においては No. 2 の 4 分後には注射前対照 28mm² が 8 mm² となつたが、7 分以後には UK-Inh が減少した。No. 5 だけは逆に溶解値は減少した。

B 群の No. 7, 8 の 1 分後では、線溶抑制気味であつたが、No. 6 の 1 分後、No. 6, 7 の 10 分後、No. 8 の 24 分後には、UK の Inh が減少する。

No. 9, 10 のブラデイキニン注入側の腎静脈血では、2 例とも UK-Inh の著明な減少か、プロアクチベーター (proact と略) 若くは PLg の増加をみた。

No. 2 の 4 分後、No. 7, 8 の 1 分後の結果より、ブラデイキニン注入、極く早期には UK-Inh が増加し、その後減少する。中には UK によつて活性化される P-roact か PLg の増加がみられた。

4. PL 抑制作用 (表 4)

血漿の代りに生食水を加えた場合には、76mm² の溶解を示した PL が正常家兎の血漿を重畳することにより、殆んど溶解を示さなくなることより、正常家兎の血漿中には、PL に対する Inh の存在がうかがわれるが、ブラデイキニン静注により、この Inh が減少する場合もあつた。

5. ラトノフ法 (表 5)

表4 血漿のPL抑制能(mm²)
(標準フィブリン平板にてPL0.03mlに血漿0.03mlを重ね)

P L			76								
No.	採血時間 (分)	前 (対照)	1	4	7	10	15	20	24	30	47
A 群	1	0				12				0	
	2	0		24			0			0	
	3	5				0				0	
	4	0			0					18	
	5	47						0			71
B 群	6	0	0			0					
	7	0	0			0					
	8	0	0						0		
	9	0	(76)								
	10	0	(0)								

註：() 内は . Br. 注入側腎静脈血

表5 ラ ト ノ フ 法 (日)

No.	採血時間 (分)	前 (対照)	1	4	7	10	15	20	24	30	47
A 群	1	7<				7<				7	
	2	7<		7<			7<			7<	
	3	7<				7<				7	
	4	7<			7<					7<	
	5	7<						7<			3
B 群	6	7<	7<			7<					
	7	7<	7<			7<					
	8	7<	7<						7<		
	9	7<	(7<)								
	10	7<	(7<)								

註：() 内は Br. 注入側腎静脈血

ブラディキニン静注比較的早期には変化なく、30分後に PL の活性をみる場合がある。とくにNo. 5では47分後に3日と短縮されていた。

6. オイグロブリン分屑プラスミン値(表6)

ブラディキニン静注比較的早期には変化なく、20分、30分後に促進する場合がある。とくに、No. 5では47分後に180分と促進していた。

小括：血中フィブリノーゲンはブラディキニン 250γの静注10~15分後に著明に減少し、30分後には稍増加してくるが、対照に比してなお減少している。ところがこのようにA群で著しい減少を示す10分後にもブラディキニンを直接一側腎動脈に注入したB群(1分30秒後に両

側腎莖部の血流を遮断している)のNo. 6, 7では、その減少が軽度であつた。

正常家兎の血漿中には、UK に対する Inh が存在する。ブラディキニン静注極く早期には、UK-Inh が増加し、その後 UK-Inh は減少する。そして UK-Inh の減少におよそ平行して、ラトノフ法、オイグロブリン分屑プラスミン値でみた如く、線溶にわずかながら活性傾向をみる。しかしNo. 9, 10にみる如く、一側腎動脈にブラディキニンを直接注入した1分後の同側腎静脈血では UK-Inh がとくに著明に減少していた。極めて興味深い事実で、ブラディキニンの大量が直接腎に及ぼす影響は大きく、線溶活性系よりも阻止系に作用すると考

表6 オイグロブリン分層プラスミン値（分）
（Lewis 変法）

採血時間 (分)		前 (対照)	1	4	7	10	15	20	24	30	47
No.											
A 群	1	240<				240<				240<	
	2	240<		240<			240<			240	
	3	240<				240<				240	
	4	240<			240<					240<	
	5	240<						240			180
B 群	6	240<	240			240<					
	7	240<	240<			240					
	8	240<	240<						240		
	9	240<	(240<)								
	10	240<	(240<)								

註 () は Br. 注入側腎静脈血

えられる。

正常家兎血漿には PL に対する Inh が存在し、プラデイニキン静注によつて Inh が減少する場合もあつた。

プラデイキニン投与法の異なる A,B 群の以上の結果の差は、全身投与における薬物の破壊や修飾、各種の臓器に作用した結果の総合、腎における濃度差、又腎動脈に直接投与した場合には、薬物の腎通過時間の問題、腎における破壊や修飾の機構、腎自体のフィブリノーゲン代謝の関与など、種々の暗示を残す。

以上、概して、プラデイキニンの大量投与は比較的早期には、血中の UK-Inh 系に影響を与え、20~30分後より線溶系の活性化傾向を示す。

血中フィブリノーゲンは線溶活性系よりも UK-Inh の動きに多少遅れて平行し、血尿は血中の線溶活性系と平行する。即ちフィブリノーゲンの動きはむしろ PL 以外のプロテアーゼによるものであり、そのプロテアーゼは腎に由来するものが多いと考えられる。No. 5 の47分後におけるラトノフ法の8日、オイグロブリン分層プラスミン値 180分、UK抑制能の低下は、或時間を経過後には生体のホメオスタージスにより、線溶系の活性化は必然的に阻止系の増加を伴うとも解される。

IV. 尿中線溶系

1. 尿の線溶能 (図4)

対照尿を採取中に、線溶能の減少傾向がみられた。プラデイキニン静注により、徐々に増強したが、30分前後より急激に増強した。

2. UK 抑制作用 (図5)

一般に UK の線溶作用に、尿の線溶作用が相加して

図4 尿の線溶能 (標準フィブリン平板による)

図5 尿のUK抑制能
(標準フィブリン平板にてUK0.03ml に尿0.03mlを重量)

示される。従つて、対照尿は尿の線溶能と概ね平行する。

図6 尿のPL抑制能

(標準フィブリン平板にてPL0.03mlに尿0.03mlを重畳)

ブラディキニン静注後、多少増強もしくは平行状態であつたが、25~30分後よりUKの抑制作用が却つて強くなる。

3. PL抑制作用(図6)

PLに対照尿を重畳した場合には尿の線溶作用が相加されるために、PLの線溶作用よりも強力であり、ブラディキニン静注により、尿の線溶作用は増強気味であるが、30分経過した頃より、PLの抑制作用が強力となる。

小括：ブラディキニン静注により、尿の線溶能は25分頃迄は徐々に、その後は急激に増強してくる。しかるに、その頃よりUKやPLに対する尿中のInhも増量する。

血尿の動きとの関連をみると、20分経過頃迄は減少し、25分経過した頃、すなわち尿の線溶能が増強し、UKやPLのInhの排泄が増加する頃より、血尿は増強されてくる。一時的な血尿の減弱は、これら尿の線溶系の動きからは説明が容易ではないが、その後の血尿の増強は、尿の線溶能亢進で充分説明出来るし、またUKやPLのInhの増加も生体のホメオスタシスより当然考えられる。一方、このUKもPLもヒトのものであり、従つて、この血尿の増強にヒトのUKやヒトのPLのInhの問題に拘泥することに、問題もあるが、一面Inhの作用を上廻る程、尿の線溶能が強力であるとも考えられる。ブラディキニンは尿の線溶系に与える影響は大きく、この血尿の発現機序をMasonらの報告⁹⁾にある、極く初期の脈管収縮に続いて起る脈管とくに静脈拡張→静脈系の破綻性出血によるとも推察される。

V. 腎組織の線溶系

A. 生の標本を用いたフィブリン平板法

1. 標準フィブリン平板(表7)

表7 腎組織の線溶能(mm²)
(標準フィブリン平板にて、生の組織をおいた)

	皮質	髓質	腎盂
健常対照腎	0	147	0
A群	0	67	3
B群	注入側	173	62
	反対側	0	148

健常対照腎においては、皮質、腎盂粘膜ともに線溶能を認めず、髓質にのみ線溶作用を認めた。

A群では皮質に線溶作用を全く認めず、腎盂粘膜に僅かに線溶作用を認めたものもあつたが、髓質では対照におけるよりも線溶能は減弱していた。

B群の注入側の腎では、髓質の線溶能はA群に略々等しいが、皮質は強力なる線溶能を獲得する。また腎盂粘膜で線溶能が軽度にあつた。反対側の腎では、皮質に線溶能はなく、髓質も対照のそれと大差なく、腎盂粘膜が線溶能を示した。

2. UK抑制作用(表8)

表8 腎組織のUK抑制能(mm²)
(UK入りフィブリン平板にて、生の組織をおいた)

	皮質	髓質	腎盂
健常対照腎	0	29	0
A群	0	36	32
B群	注入側	8	28
	反対側	6	72

健常対照腎においては、皮質、腎盂粘膜ともに線溶能を認めず、髓質にのみ線溶作用を認めたが、標準フィブリン平板法におけるよりも溶解面積は少なくなる。

A群の腎では、皮膚、髓質ともに、UKによる影響は殆んど認められない。しかし腎盂粘膜では溶解作用が認められた。

B群では、皮質に軽度の溶解を示したものもあつた。

髓質では注入側は対照腎と変りないが、反対側の溶解作用は対照腎に比して大きかった。腎盂粘膜では注入側が多少溶解が強かったが、反対側にも溶解作用をみた。

3. PL 抑制作用 (表 9)

表 9 腎組織の PL 抑制能 (mm²)
(PL 入りフィブリン平板にて、生の組織をおいた)

		皮 質	髓 質	腎 盂
健常対照腎		0	0	0
A 群		0	128	44
B 群	注入側	0	71	11
	反対側	0	137	13

健常対照腎においては、皮質、髓質、腎盂粘膜の何れも線溶作用を認めなかった。A 群では、皮質は溶解を認めず、髓質の溶解は著明となり、腎盂粘膜でも溶解作用を認めた。B 群では皮質では両側とも、溶解作用を認めなかった。髓質では、反対側が強力であつたが、両側ともに溶解作用を認めた。

腎盂粘膜では両側ともに、軽度の溶解作用を認めた。

B. フィブリン塊溶解時間による方法

本法は組織アクチベータ (Act と略) を生食水で抽出すること自体に問題がある。

すなわち組織 Act の抽出方法には、ロダンカリ、塩化カリ、蔗糖を用いるなどの方法があり、動物の種類や臓器によつての抽出方法が種々論じられている。

従つて、本法による結果は、生の標本を用いた A の結果とは、別個に取扱ひ論じられねばならない。

1. フィブリン塊溶解作用 (表10)

表に示すごとく、健常対照腎 では、 髓質に組織 Act が豊富である。

A 群では、何れも溶解延長の傾向をみるが、髓質が一

表10 腎組織のフィブリン塊溶解作用 (日)

		皮 質	髓 質	腎 盂
健常対照腎		6	0.8	5.5
A 群		6.9	3.1	7
B 群	注入側	9.5	5.5	5.5
	反対側	9.5	0.85	5.5

番延長が著しい。

B 群では、注入側の髓質の溶解延長が著しいが、反対側では健常対照腎と大差がない。

皮質では、両側とも延長するが、腎盂粘膜では、両側ともに対照と変りなかつた。

2. 上顎洞粘膜加フィブリン塊溶解作用 (表11)

表11 上顎洞粘膜加フィブリン塊溶解作用 (分)

上顎洞粘膜抽出液のみ		65		
		皮 質	髓 質	腎 盂
健常対照腎		132	82	75
A 群		158.7	120.3	108.5
B 群	注入側	200	102	98.5
	反対側	150	100.5	76

上顎洞粘膜抽出液のみでは、65分で溶解した。

健常対照腎においては、皮質が上顎洞粘膜の溶解に対する抑制作用が一番強く、次いで髓質、腎盂粘膜の順に強かつた。

A 群では、対照群と同じく、皮質、髓質、腎盂粘膜の順に、上顎洞粘膜の溶解作用を抑制する傾向が強かつたが、対照腎に比べて、その抑制度はすべて強かつた。

B 群でもやはり、両側ともに、皮質、髓質、腎盂粘膜の順に、上顎洞粘膜の溶解を抑制する作用が強いが、注入側と反対側を比較すると、注入側の皮質の抑制作用がとくに強かつたことと、反対側の腎盂は対照と略々等しく、髓質ではとくに差を認めなかつた。

3. UK加フィブリン塊溶解作用 (表12)

上顎洞粘膜の生食水抽出液のフィブリン塊溶解作用

表12 UK加フィブリン塊溶解作用 (分)

UKのみ		17		
上顎洞粘膜抽出液		17		
		皮 質	髓 質	腎 盂
健常対照腎		13	15	17
A 群		16.55	15.15	16.15
B 群	注入側	16.25	16	17
	反対側	16	16.25	17

は、UK の影響をうけない。

健康対照腎においては、腎盂粘膜は UK の存在下にも、影響をうけないが、皮質は 13 分、髓質では 15 分と UK のみの 17 分に比して、フィブリン塊溶解作用は促進していた。

A 群では、髓質では対照とほぼ等しいが、皮質では延長し、腎盂粘膜では多少促進していた。

B 群では、腎盂粘膜は、両側ともに対照と同じく、UK 存在下にも影響をみないが、皮質では対照に比して延長の傾向を示し、注入側が多少延長傾向が強かった。髓質でも対照に比して多少延長していたが、反対側が極く僅かに強かった。

小括：正常家兎腎においては、髓質に Act が豊富であり、その Act は生食水にて抽出される性質のものである。しかし正常家兎の皮質や腎盂粘膜には、通常この種の Act はみられない。

A 群（ブラディキニンを耳静脈より 250 γ 注入して 40～50 分後に腎摘出）の腎においては、髓質の線溶能が减弱し、生食水抽出液についても同じ結果が得られた。

皮質と腎盂粘膜では、フィブリン平板で線溶能は殆んどみられなかったが、生食水抽出液においては、線溶能减弱がみられた。

B 群（一側腎動脈にブラディキニン 250 γ を注入し、1 分 30 秒後に両側腎の血流を遮断し、その後摘出した）においては、注入側の腎皮質は強い線溶能を示した。反対側の皮質はフィブリン平板では線溶能を示さなかったが、生食水抽出液においては両側ともに対照に比してフィブリン塊溶解作用は延長しており、注入側皮質の活性化された Act は、生食水抽出不可能のものであることが判明した。

髓質では、A 群も B 群の注入側もフィブリン平板での線溶能の減弱度はほぼ等しく、B 群の反対側の髓質では対照と変りない。生食水の抽出液についても同じ傾向が得られ、髓質の Act が生食水で抽出される可能性を更に強める。

腎盂粘膜では、B 群で線溶能を得るが、この Act は生食水で抽出されない。

UK 存在下の組織の線溶能を検討するとき、使用した UK の程度が当然問題となる。しかし、ここではこの問題を度外視して、検討を試みた。

正常家兎の皮質や腎盂粘膜では少量の UK による影響は受けないが、髓質の Act は少量の UK により却つて抑制作用をうけた。A 及び B 群の髓質および注入側の

皮質の線溶能も少量の UK により减弱した。

腎盂粘膜では、A 群でも少量の UK により線溶がみられる。すなわちブラディキニン注入早期に既に腎盂粘膜の Act は活性化されその後 Act は減少するが、極く微量の UK で活性化される Proact はなお増量した状態にある。生食水抽出液の UK に対する作用は、正常家兎腎においては、腎盂粘膜では影響をうけないが、皮質、髓質では UK によつて線溶は促進され、皮質の方が強かった。

すなわち、皮質と髓質の生食水抽出液には UK によつて活性化される Proact が存在し、前者に多いといえる。

ブラディキニン注入により、皮質の Proact は急激に大量に活性化され、その後徐々に減少し、A 群では殆んどなくなる。髓質の Proact は、ブラディキニン注入早期に一時減少するが、時間の経過とともに、前値に復帰する。

今回使用した PL は UK 以上に問題が多く、PL 加フィブリン平板によつて得られた結果より、推論や結論を下すことは至難である。

正常家兎腎の生食水抽出液では、上顎洞粘膜生食水抽出液の線溶能に対して、皮質、髓質、腎盂粘膜の順に抑制作用が強かった。ちなみに、上顎洞粘膜生食水抽出液は、UK の存在により、何等の影響もうけない。皮質では、B 群の注入側の抑制作用が著るしく増強し、次いで A 群、B 群の反対側の順であつた。

すなわち、ブラディキニン注入早期に、生食水抽出可能な上顎洞粘膜 Act に対する Inh が増量し、時間の経過とともに減少する。

B 群注入側の皮質の Act が著るしく増加したときに、上顎洞粘膜生食水抽出可能な Act に対する抑制作用が、著るしく強かつたことは興味ある事実と考える。

髓質では、この抑制作用はブラディキニンにより増強はするが、皮質の動きとは異なり、時間の経過とともに徐々に増強する。

腎盂粘膜でも、髓質よりも弱いが、ブラディキニンによつて、この抑制作用は徐々に増強する。

一般に Proact は生食水にて抽出され易いと考えられ、皮質に最も多く、髓質にも存在する。

Greig⁷⁾ の仮説により、Proact が Act と Inh との結合物であると考えれば、以上の組織 Act の動きに対する理解は容易となる。

皮質では、ブラディキニン注入早期に Proact が活性化され、この Act は生食水抽出不可能であり、その際

組織 Act に対する Inh が残る。髄質では組織 Act が正常時にも豊富であり而も生食水抽出可能なものが多いが、ブラディキニンの注入により、この Act は減少する。また Proact も正常時に、中等度に存在するが、ブラディキニン注入によりこの Proact は徐々に活性化され、従つて Inh も徐々に増量をみる。

腎盂粘膜には、正常時には Act はみられないが、ブラディキニン注入早期に、少量の活性化された Act をみるが、比較的早期に消失し、その後は時間の経過とともに、Proact は少量ずつ徐々に増量し、それに平行して少量ずつ活性化されると同時に Inh も徐々に少量ずつ増加すると考えられる。

考案ならびに総括

ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニンに次いで、ブラディキニンは、アナフィラキシーショック惹起因子としてあげられ、最近の蛋白化学の進歩はブラディキニンの構造決定はもちろん人工的な合成をもたらすに至つた。

ブラディキニンについては、多くの綜説もあり、著者もさきに報告したので省略する。

著者は家兎の実験においてブラディキニン 10 γ を Freund の incomplete adjuvant とともに投与した場合に、血漿オィグロブリン値が多少促進し SK 活性化法、フィブリン平板法にて変化がなかつたことより、プラスミノゲンの増加か、阻止物質の減少を考えた。

いわゆる特発性腎出血の病因に関しては、古来多くの学説がある。

ところで、いわゆる特発性腎出血の症例には、血中プラスミンの活性化、CPP 作用をみることが多く、抗プラスミン剤である ϵ -Aminocaproic acid¹¹⁾ や trans-Amino-Methyl-Cyclohexane-4-carboxylic acid⁹⁾ が奏効することは、著者らの報告以来、内外において多数の追試報告がある。

実験的腎出血は、レーリー現象やそれに類した操作によつて容易に惹起しうる。これはいわゆる特発性腎出血の病因の一つにあげられている、腎血流障害を伴う自律神経異常による出血や腎の低酸素血症に伴う毛細血管透過性亢進による出血と考えられる。またこの際血中プラスミンの活性化や CPP 作用をみることも報告した。

体重約 3 kg の成熟家兎に、ブラディキニン 250 γ を投与した場合、アナフィラキシーショック様症状を起し、排尿も停止する。しかし、このアナフィラキシーショック様症状は 2 分～2 分 30 秒後には消失して平静に戻り、

4 分～4 分 30 秒後には排尿も再開する。

Hook ら⁹⁾ は、犬を使つた実験において、腎動脈に直接 0.8～1.6 $\mu\text{g/kg/min}$ のブラディキニンを注入して、ブラディキニンの natriuretic action を報告している。著者の実験は 85 γ/kg のブラディキニンをを全身に投与した場合であるが、分時尿量が減少した。

尿中の蛋白、糖、pH には影響をみながつた。

血中のフィブリノーゲンは、A 群で 10～15 分後に著明に減少し、30 分後には多少恢復したが、B 群すなわち一側腎動脈にブラディキニンを直接注入して、1 分 30 秒後に、両側の腎血流を遮断した場合には、10 分後、24 分後にも A 群に比して、フィブリノーゲンの減少度は少なかつた。

正常家兎の血漿中には、UK の Inh が存在する。

ブラディキニン静注極く早期には UK-Inh が一時増加し、その後減少する。この UK-Inh の減少に大体平行して、ラトノフ法、オィグロブリン分屑プラスミン値でみた如く、線溶活性化の傾向をみた。

しかし、No. 9, 10 の如く、一側腎動脈にブラディキニンを直接注入した場合の 1 分後の同側腎静脈では UK Inh の減少は著明であつた。

また、正常家兎血漿中には PL に対する Inh が存在し、ブラディキニン静注によつてこの Inh が減少する場合もあつた。

ブラディキニンの大量投与は、比較的早期には血中線溶阻止系に影響を与え、20～30 分後より線溶系の活性化傾向を示す。

組織の線溶系に関しては、動物の種によつて異なり、同じ動物でも臓器組織によつて異なる。

腎には比較的大量の組織 Act が存在することが知られているが、とくにラットに多く、家兎が一番少ないものとされている。

組織 Act は、また性質の異なる 2 種類のものがあげられている¹²⁾。

腎髄質では、組織 Act が常時豊富で、しかも生食水にて抽出可能なものが多い。皮質や腎盂粘膜には組織 Act は通常みられない。

また一般に Proact と組織 Act に対する Inh は生食水にて抽出可能と考えられる。

フィブリン平板作製時に混入した少量の UK が、組織 Act の作用を抑えたが、この矛盾した現象は、今後更に慎重に吟味せねばならない。

組織の線溶系を考えると、先述せる如く、Greig の仮

説を引用すれば、説明がすつきりしてくる。彼によれば Proact は Act と阻止物質とが結合したもので、その阻止物質はコレステロールを含んだりポロタンゲンであるという。

正常家兎腎では、Proact は皮質、髄質の順に多かった。

また、上顎洞粘膜の生食水抽出液の Act に対する抑制作用が、皮質、髄質の順に強かつたことも、Proact の含有量、従つて Inh の含有量が、皮質、髄質の順に多いことより理解される。

皮質には、このように比較的大量の Proact が存在するが、ブラディキニンの注入早期にこの Proact が急速に大量活性化され、この Act は生食水にて抽出不可能である。その後は Proact は徐々に極く僅かずつ活性消費され、従つてそれに対応する Inh も早期には大量が、その後は少量が残る。またこの Inh は血中に移行し一部は尿中に排泄されると考えられる。髄質では Act が豊富であり、しかも生食水抽出可能なものが多いが、ブラディキニン注入によつて、直ちにこの Act は減少する。また Proact も中等度に存在し時間の経過とともに、徐々に活性化され、髄質の Activity を或程度保持する。従つて Inh も徐々に、比較的増量した状態となる。そしてこの Act は血中に移行し尿中に排泄され、この比較的遅く活性化された Act が血尿の発現機序に関与するのではないかと想像される。

腎盂粘膜では、ブラディキニンの注入によつて、軽度ながら Act の活性が起るが、この Act は皮質や髄質の Act と異なり、微量の UK によつても抑制作用をうけず、比較的早期に不活化されるが Proact はその後も極めて僅かではあるが、増量した状態にある。

Mason⁶⁾ らは、ブラディキニンの人体実験で、尿管の拡張に先だつて、短時間ではあるが尿管収縮をみており、代償性反射性のものと考えている。

Guth¹³⁾ らは、家兎の耳静脈を観察してブラディキニン注射10秒後に、収縮が始まり、25~35秒に収縮が一番強く直径約 $\frac{1}{2}$ にまでなると報告している。またこの尿管収縮はGrantやGuthらは神経の関与なくとも起るといふ。

一般に組織 Act は、静脈壁に大量に含まれていると考え¹²⁾¹⁵⁾られている。

以上の結果を総合すると、大量のブラディキニンは、線溶系を活性系と阻止系に大別して考えたとき、早期には、阻止系が大きく動き、次いで時間的に遅れて、活性系の変化が起る。

これはブラディキニンの尿管に対する作用を介すると考えられる。

N Back¹⁴⁾ ものべている如く、ブラディキニンは、或ステップを経て、2次的反応としてプラスミン系の活性化を起すと考えられ、このことは血中フィブリノーゲンの動きからも或程度裏付けられる。

むすび

今回 vasoactive peptide で、代表的なキニンである、ブラディキニン 250 γ を成熟雌性家兎に投与した場合の、主として血尿を対象とした尿の変化と、線溶系（腎組織、血液、尿）に関して実験を行ない、次の結果を得た。

1) ブラディキニン静注10~15秒後にアナフィラキシシヨック様症状を起し、2~2分30秒後には、これらの症状はなくなる。

排尿はシヨック症状発現と同時に停止するが、4~4分30秒後に再開する。

2) 尿中の蛋白、pH、糖には変化がなかつた。

3) 尿の線溶能は、25分経過頃迄は徐々に、その後は急激に増強し、これと同時に一時減弱していた血尿が増強した。

UK や PL に対する尿の抑制作用は、注射後一時減弱したが、25分経過頃より増強した。

4) 正常家兎の血漿中には UK や PL に対する Inh が存在する。

ブラディキニンの大量投与は、比較的早期には、一般に血中のUK阻止系に働き、20~30分後より、血中線溶系の活性化傾向をみる。

血中フィブリノーゲンは、線溶活性系よりも UK 阻止系の動きに、多少遅れて平行して動き、血尿は血中の線溶活性系の動きと平行する。

5) 正常家兎の腎髄質には Act が豊富でしかも生食水にて抽出可能である。

また、Proact は生食水で抽出可能であり、皮質、髄質の順に多く、腎盂粘膜には殆んどない。

ブラディキニンの大量は、皮質の Proact を早期に、大量に活性化するが、この Act は生食水にて抽出出来なかつた。その後も、皮質の Proact は徐々に、極く僅かずつ活性消費される。

髄質では、Act が減少し、その後は Proact が徐々に活性化され、髄質の Activity を一定に保つ。

腎盂粘膜では、早期に軽度勿ら Act の活性が起るが、この Act は皮質や髄質の Act とは性質が異なっており、

また比較的早期に不活化されるが、Proact はその後も僅かに増量した状態にあった。

6) 以上、大量のブラディキニンは、或ステップを経て、2 次的反応として線溶活性化を起し、血尿も惹起する。

血尿の発現は腎髄質において起るのではないかと想像される。

(御校閲を頂いた恩師大越正秋教授、岡本歌子講師、御協力を頂いた東京電力病院、森真一氏、東京農大学生伊藤雅夫氏に深甚の謝意を表します。

なお、ブラディキニンの提供を頂いた K.K エーザイ、血中フィブリノーゲン、ラトノフ法、Lewis 変法を測定して下さった慶大医学部プラスミン・センターの諸嬢に厚く御礼申し上げます)

文 献

- 1) 旗野倫, 小川正見, 河野南雄, 山本泰秀: 臨皮泌, 15, 105, 1961.

- 2) 河野南雄: 日泌尿会誌, 53, 179, 1962.
- 3) 河野南雄: 日腎誌, 6, 199, 1964.
- 4) 河野南雄: 日泌尿会誌, 56, 297, 1965.
- 5) 河野南雄: 日泌尿会誌, 56, 1323, 1965.
- 6) Mason, D.T. & Melmon, K.L.: Circ. Res. 17, 106, 1965.
- 7) 安部英: 最新医学, 16, 344, 1961より引用.
- 8) 田村一, 河野南雄: 日泌尿会誌, 56, 754, 1965.
- 9) Hook, J.B. & Williamson, H.E.: Fed. Proc. 25, 554, 1966.
- 10) Epstein, M.D.: Fed. Proc. 25, 2431, 1961.
- 11) Back, N.: Fed. Proc. 25, 77, 1966.
- 12) Astrup, T.: Fed. Proc. 25, 42, 1966.
- 13) Guth, P.S. Bobbin, R. Gano, G. and Amaro, J.: Fed. Proc. 25, 549, 1966.
- 14) Back, N.: Fed. Proc. 25, 77, 1966.
- 15) Kwaan, H.C.: Fed. Proc. 25, 52, 1966.

(昭和41年8月19日受付, 特別掲載)